

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL (article 36 et règle 70 du PCT)

REC'D 14 FEB 2005
WIPO PCT

référence du dossier du déposant ou du demandeur	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire International (formulaire PCT/IPEA416)	
Demande Internationale No. PCT/FR 03/03413	Date du dépôt International (jour/mois/année) 18.11.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 18.11.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C12N45/12		
Déposant COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.

2. Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 7 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :
 - I Base de l'opinion
 - II Priorité
 - III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
 - IV Absence d'unité de l'invention
 - V Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
 - VI Certains documents cités
 - VII Irrégularités dans la demande internationale
 - VIII Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire Internationale 09.06.2004	Date d'achèvement du présent rapport 15.02.2005
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire International  Office européen des brevets - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tél. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Fonctionnaire autorisé Piret, B N° de téléphone +31 70 340-1966



RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n°

PCT/FR 03/03413

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les éléments de la demande internationale (les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initiallement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)) :

Description, Pages

1-32 telles qu'initialement déposées

la partie de la description réservée au listage des séquences, Pages

1-5 telles qu'initiallement déposées

Revendications, No.

1-38 recue(s) le 14.01.2005 avec lettre du 13.01.2005

Dessins, Feuilles

1/4-4/4 telles qu'initialement déposées

2. En ce qui concerne la langue, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est:

- la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
 - la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
 - la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acide aminé divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
 - déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
 - remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
 - remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
 - La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
 - La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listages des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

- #### **4. Les modifications ont entraîné l'annulation :**

- de la description, pages :

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/03413

- des revendications, nos :
- des dessins, feuilles :
5. Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :
(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)
6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration Nouveauté	Oui:	Revendications	1-38
	Non:	Revendications	aucune
Activité inventive	Oui:	Revendications	1-7, 28-32, 35, 37
	Non:	Revendications	8-27, 33, 34, 36, 38
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	1-38
	Non:	Revendications	aucune

2. Citations et explications

voir feuille séparée

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :

voir feuille séparée

Concernant le point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

Il est fait référence aux documents suivants:

D1: TOMITA T: 'New markers for pancreatic islets and islet cell tumors' PATHOLOGY INTERNATIONAL 2002 JAPAN, vol. 52, no. 7, 2002, pages 425-432,
XP002246605 ISSN: 1320-5463

D2: WO 02/24733 A (BURGESS CATHERINE E ;MALYANKAR URIEL M (US);
SYPTEK KIMBERLY ANN, 28 mars 2002 (2002-03-28)

1. Nouveauté (Article 33(1) & (2) PCT)

1.1. Aucune utilisation d'un polynucléotide de séquence SEQ ID N°:1 comme marqueur des cellules beta des îlots de Langerhans n'a été trouvée dans l'art antérieur. Par conséquent l'objet des revendications 1-7 et 28-32 est nouveau (Article 33(2) PCT)

1.2. L'objet de la revendication 8(b) comprend tous les polynucléotides comprenant un fragment d'au moins 20 nucléotides consécutifs de la séquence SEQ ID N°:1, sauf ceux où ce fragment est déjà compris lui-même dans les séquences ayant les numéros d'accès (NCBI) AX526723, AX526725 et AX526727 (et qui comportent au moins 15 bases consécutives desdites séquences). La séquence SEQ ID N°:1 diffère des séquences AX526723, AX526725 et AX526727 au moins aux positions 52 et 367 de SEQ ID N°:1. Il s'ensuit que l'étendue de la revendication 8(b) est limitée à des fragments d'au moins 20 nucléotides consécutifs de SEQ ID N°:1 et dont la séquence comprend au moins la base en position 52 ou celle en position 367 de SEQ ID N°:1. Bien que plusieurs polynucléotides (e.g. des clones génomiques) ayant ces caractéristiques puissent être trouvés dans l'art antérieur, l'Autorité d'Examen Préliminaire International reconnaît que le terme "utilisable selon la revendication 1" implique certaines caractéristiques (par ex. concernant leur taille) excluant ces polynucléotides de l'étendue de la revendication 8. Par conséquent, l'objet des revendications 8-27 et 33-38 remplit également les exigences de l'Article 33(1) & (2) PCT.

2. Activité inventive (Article 33(1) & (3) PCT)

2.1. Le document **D1**, qui est considéré comme étant l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1, décrit (p.426-428) l'utilisation du transporteur de glucose GLUT-2 comme marqueur des cellules beta des îlots de Langerhans. L'objet de la revendication 1 diffère de cette méthode par la structure (séquence) dudit marqueur. Le problème que se propose de résoudre la présente invention peut donc être considéré comme étant de fournir un marqueur supplémentaire des cellules beta des îlots de Langerhans.

La solution proposée dans la revendication 1 de la présente demande est considérée comme impliquant une activité inventive (Article 33(3) PCT), car il n'existe pas dans l'art antérieur aucune méthode évidente pour isoler un tel nouveau marqueur, ni aucune indication que le transporteur de zinc codé par la séquence SEQ ID N°:1 était exprimé sélectivement dans les cellules bêta des îlots de Langerhans. Par conséquent, l'objet des revendications 1-7, 28-32, 35 et 37 remplit les exigences de l'article 33(3) PCT.

2.2. Concernant la revendication 8, le document **D2**, qui est considéré comme étant l'état de la technique le plus proche, décrit (p.6-7, 19-26, 67-127) un polynucléotide encodant un polypeptide transporteur de zinc (NOV2) ayant une séquence 99,2 % identique à celle de la présente demande. Ce polynucléotide est exprimé dans plusieurs organes dont le pancréas (p.25). D2 décrit également (p.67-127) des sondes et amorces utilisables pour amplifier la séquence encodant NOV2.

Les polynucléotides de la revendication 8 de la présente demande diffèrent de ceux de D2 par leur séquence, mais paraissent cependant tout à fait utilisables dans une méthode selon la revendication 1 (de même que les utilisations possibles des polynucléotides de la revendication 8 ne sont pas limitées à celles selon la revendication 1).

Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut donc être défini comme: fournir des polynucléotides supplémentaires permettant de détecter l'expression d'un transporteur de zinc ou d'amplifier la séquence ou une partie de la séquence codant celui-ci.

La solution proposée dans la revendication 8 de la présente demande n'est pas

considérée comme inventive (Article 33(3) PCT) pour les raisons suivantes:

Les différences entre les polynucléotides de D1 et ceux de la revendication 8 ne sont pas responsables d'un effet technique particulier. Ces polynucléotides peuvent donc être considérés comme équivalents. Obtenir un variant allélique ou un équivalent du polynucléotide de D2 est un problème que l'homme du métier résoudrait facilement en séquençant le gène encodant NOV2 chez d'autres individus, comme suggéré dans D2, dans le but d'identifier des polymorphismes dans ce gène, potentiellement utiles à des fins de recherche ou de diagnostic. Par conséquent l'objet de la revendication 8 n'implique pas d'activité inventive.

D2 divulgue également une méthode de mesure par Northern blot ou RT-PCR de l'expression du gène correspondant, des méthodes de détection de variants alléliques de ladite séquence, une puce à ADN comportant des sondes ou amores spécifiques du gène encodant NOV2, la détection du polypeptide NOV2 ou d'anticorps dirigés contre celui-ci par ELISA, un vecteur comprenant le polynucléotide encodant NOV2, son insertion dans une cellule-hôte ou un animal transgénique, l'utilisation de ceux-ci pour la production de la protéine NOV2 et des méthodes de criblages de composés agonistes ou antagonistes de l'activité de NOV2 ou de son expression, ou de composés capables de se lier au polynucléotide qui l'encode. D2 mentionne également le rôle des transporteurs de zinc dans le contrôle de la survie et de la prolifération cellulaires. Dès lors le même raisonnement que pour la revendication 8 s'applique à l'objet des revendications 9-21, 22(a)(b), 23-27, 33, 34, 36 et 38 qui dès lors ne remplissent pas les exigences de l'Article 33(3) PCT.

Concernant le point VIII

1. La revendication 1 n'est pas claire car l'objet de cette revendication est défini par rapport à un pourcentage de "similarité". Comme indiqué p.10 de la description, la signification du terme "similarité" dépend de ce que l'on considère comme étant une substitution conservative. La demande ne fournit pas de table indiquant de façon non-ambiguë quelles substitutions sont conservatives ou pas, et ne fournit qu'une définition en termes d'un résultat à obtenir, vague de surcroît ("qui généralement ne modifie pas les propriétés fonctionnelles de la protéine").

2. La revendication 3 et les revendications dépendantes 10 et 11 comportent une inconsistance, car les amores ayant les séquences SEQ ID N°:3 et 4 semblent

appartenir toutes les deux à la séquence 1 (alors que la séquence SEQ ID N°:5 fait partie de la séquence SEQ ID N°:1 et que la séquence SEQ ID N°:6 est complémentaire de la SEQ ID N°:1). Le couple d'amorces selon SEQ ID N°:3 et 4 ne semble donc pas fournir de solution au problème technique auquel la demande s'attaque.

3. La revendication 8(c) contient une référence circulaire ("définie en (c)").
4. La revendication 12, qui dépend de la revendication 11, n'est pas claire, vu qu'elle se rapporte à un petit ARN différent "susceptible d'être obtenu par amplification", et étant donné la signification usuelle du terme "amplification" (un produit d'amplification étant normalement un ADN, et pas un ARN).

14. 01. 2005

(47)

REVENDICATIONS

1°) Utilisation en tant que marqueur spécifique des cellules bêta des îlots pancréatiques de Langherans d'au moins un polynucléotide isolé ou de la protéine correspondante choisis parmi :

5 les polynucléotides comprenant ou présentant l'une des séquences suivantes : (a) la séquence SEQ ID NO:1, (b) un fragment de la séquence SEQ ID NO:1 d'au moins 15 nucléotides consécutifs, (c) une séquence présentant un pourcentage d'identité d'au moins 80 % après alignement optimal avec l'une des séquences définies en (a) ou en (b) et, (d) une séquence complémentaire, sens ou antisens de l'une des séquences définies en (a), (b) ou (c), et

10 - les protéines codées par les polynucléotides tels que définis en (a), (b), (c) ou (d) ci-dessus comprenant ou présentant l'une des séquences suivantes : (e) la séquence SEQ ID NO:2, (f) un fragment de la séquence SEQ ID NO:2 d'au moins 15 acides aminés consécutifs, (g) une séquence présentant un pourcentage d'identité d'au moins 60 % après alignement optimal avec l'une des séquences définies en (e) ou en (f) ou au moins 65 % de similarité, de préférence 80 % d'identité ou au moins 90 % de similarité, ou de manière encore plus préférée 90 % d'identité ou au moins 95 % de similarité.

15 2°) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit polynucléotide isolé tel que défini en c), est un polynucléotide variant de la séquence SEQ ID NO:1 comportant une mutation qui conduit à une modification de la séquence en acides aminés de la protéine codée par la séquence SEQ ID NO:1.

20 3°) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit polynucléotide isolé tel que défini en b) ou en d) est choisi parmi la paire d'amorces SEQ ID NO:3 et SEQ ID NO:4 et la paire d'amorces SEQ ID NO:5 et SEQ ID NO:6.

25 4°) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit polynucléotide isolé est susceptible d'être obtenu par amplification à l'aide de la paire d'amorces telle que définie à la revendication 3.

30 5°) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit polynucléotide tel que défini en (d) est un petit ARN interférent (siRNA) qui par interaction avec les ARNm correspondants audit polynucléotide, conduira à leur dégradation.

6°) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ladite protéine telle que définie en (g) est un variant de la séquence SEQ ID NO:2 présentant une mutation associée au diabète ou à l'hyperinsulinisme.

7°) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit fragment tel que défini en (f) présente une séquence choisie parmi les séquences SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9 et SEQ ID NO:10.

8°) Polynucléotide isolé utilisable selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend ou présente une séquence choisie parmi :

(a) la séquence SEQ ID NO:1,

(b) un fragment de la séquence SEQ ID NO:1 d'au moins 20 nucléotides consécutifs,

(c) une séquence complémentaire, sens ou antisens de l'une des séquences définies en (a), (b), ou (c),

à l'exception des fragments d'au moins 15 nucléotides consécutifs inclus dans les séquences présentant les numéros d'accès dans la base de données NCBI n° AX526723, n° AX526725 et n° AX526727, des EST présentant les numéros d'accès dans la base de données GenBank BM565129, BM310003, BM875526, BG655918, BQ417284, BQ267316, BU072134, BQ267526, BQ270198, BU581447, BU070173, BQ631692 et BU949895 ainsi que des séquences présentant les numéros d'accès dans la base de données NCBI AX526723, AX526725 et AX526727.

9°) Sonde pour détecter, identifier ou doser des acides nucléiques correspondants aux polynucléotides tels que définis à la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est constituée d'un polynucléotide selon la revendication 8.

10°) Paire d'amorces pour l'amplification d'acides nucléiques utilisables selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est choisie parmi les paires d'amorces telles que définies à la revendication 3.

11°) Polynucléotide isolé utilisable selon la revendication 1, susceptible d'être obtenu par amplification à l'aide des amorces selon la revendication 10.

12°) Polynucléotide selon la revendication 8 ou la revendication 11, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un petit ARN interférent correspondant au polynucléotide tel que défini à la revendication 1, qui par interaction avec les ARNm correspondants

audit polynucléotide, conduira à leur dégradation.

13°) Méthode de détermination du profil de transcription du gène correspondant au polynucléotide selon la revendication 8 ou la revendication 11 ou d'une altération dudit profil, dans un échantillon biologique, comprenant une première étape d'obtention par tout moyen approprié des ARN à partir de l'échantillon biologique, une deuxième étape de mise en contact desdits ARN avec une sonde marquée constituée d'un polynucléotide selon l'une quelconque des revendications 8, 9 ou 11 dans des conditions appropriées d'hybridation entre les ARN et la sonde et une troisième étape de révélation par tout moyen approprié des hybrides formés.

10 - 14°) Méthode selon la revendication 13, dans laquelle la deuxième étape est une étape de rétrotranscription et/ou d'amplification des transcrits, réalisée à l'aide d'une paire d'amorces selon la revendication 10 et la troisième étape est une étape de révélation par tout moyen approprié des acides nucléiques amplifiés.

15 15°) Méthode selon l'une quelconque des revendications 13 ou 14, caractérisée en ce qu'elle comporte en outre une étape d'évaluation du taux de transcription du gène par comparaison avec un témoin préalablement choisi.

16°) Méthode de mise en évidence du gène correspondant au polynucléotide selon la revendication 8 ou la revendication 11 ou des variants alléliques dudit gène ou d'une altération fonctionnelle de ce gène, dans un échantillon biologique, comprenant une première étape d'obtention par tout moyen approprié de l'ADN à partir de l'échantillon biologique, une deuxième étape de mise en contact desdits ADN avec une sonde marquée constituée d'un polynucléotide selon l'une quelconque des revendications 8, 9 ou 11 dans des conditions appropriées d'hybridation entre les ADN et la sonde et une troisième étape de révélation par tout moyen approprié des hybrides formés.

17°) Méthode selon la revendication 16, dans laquelle la deuxième étape est une étape d'amplification réalisée à l'aide d'une paire d'amorces selon la revendication 10 et la troisième étape est une étape de révélation par tout moyen approprié des acides nucléiques amplifiés formés.

30 18°) Méthode selon l'une quelconque des revendications 16 ou 17, caractérisée en ce qu'elle comporte en outre une étape d'isolement et de séquençage des acides nucléiques mis en évidence.

19°) Trousse de réactifs pour la mise en œuvre des méthodes selon l'une quelconque des revendications 13 à 18 comprenant :

a) au moins une sonde selon la revendication 9 et/ou une paire d'amorces selon la revendication 10 ;

b) les réactifs nécessaires à la mise en œuvre d'une réaction d'hybridation entre ladite sonde et/ou lesdites amorces et l'acide nucléique de l'échantillon biologique ;

c) les réactifs nécessaires à la mise en œuvre d'une réaction d'amplification ;

d) les réactifs nécessaires à la détection et/ou au dosage de l'hybride formé entre ladite sonde et l'acide nucléique de l'échantillon biologique ou des acides nucléiques amplifiés formés.

20°) Puce à ADN comprenant au moins un polynucléotide selon la revendication 8 ou la revendication 11.

21°) Utilisation d'un polynucléotide selon la revendication 8 ou la revendication 11 pour la préparation d'une puce à ADN.

22°) Utilisation *in vitro* du polynucléotide selon l'une quelconque des revendications 8, 11 ou 12, comme moyen d'étude :

a) de la surexpression du transporteur codé par le polynucléotide selon la revendication 8 ou la revendication 11 dans des lignées de cellules modèles et de l'impact sur la sécrétion de l'insuline en réponse à une stimulation par le glucose ;

b) de la sensibilité des cellules à la mort cellulaire (*apoptose*) induite par des conditions de stress oxydant ou de concentration faible ou forte en zinc ;

c) des étapes de différenciation de cellules souches en cellules sécrétrices d'insuline en réponse à différentes stimulations exogène.

23°) Vecteur de clonage et/ou d'expression, caractérisé en ce qu'il comprend un insert constitué par un polynucléotide selon l'une quelconque des revendications 8, 11 ou 12.

24°) Cellule modifiée par un polynucléotide selon l'une quelconque des revendications 8, 11 ou 12 ou un vecteur selon la revendication 23.

25°) Organismes non humains transgéniques, caractérisés en ce que tout ou partie de leurs cellules contient un polynucléotide selon l'une quelconque des

revendications 8, 11 ou 12 ou un vecteur selon la revendication 23, sous une forme libre ou intégrée.

26°) Utilisation d'une cellule modifiée selon la revendication 24 ou d'un organisme non humain transgénique selon la revendication 25, pour la production d'une protéine ou d'un fragment de protéine codé par un polynucléotide selon la revendication 8 ou la revendication 11, ou choisi parmi les séquences SEQ ID NO:7, SEQ ID N0:8, SEQ ID N0:9 et SEQ ID N0:10.

27°) Méthode de préparation d'une protéine ou d'un fragment de protéine codé par un polynucléotide selon la revendication 8 ou la revendication 11, ou choisi parmi les séquences SEQ ID NO:7, SEQ ID N0:8, SEQ ID N0:9 et SEQ ID N0:10, caractérisée en ce qu'elle comprend la culture de cellules modifiées selon la revendication 24, notamment de cellules de mammifères, ou de cellules d'organismes non humains transgéniques tels que définis à la revendication 25, dans des conditions permettant l'expression de ladite protéine, et la purification de ladite protéine recombinante.

28°) Utilisation d'un anticorps mono- ou polyclonal spécifique de la protéine de SEQ ID No:2, pour la détection et/ou le tri des îlots de Langerhans ou bien des cellules bêta.

29°) Utilisation d'un anticorps mono- ou polyclonal spécifique de la protéine de SEQ ID No:2, pour analyser la différenciation de cellules souches en cellules d'îlot pancréatique, préférentiellement en cellules bêta.

30°) Méthode de sélection des cellules bêta des îlots de Langerhans, comprenant une première étape de mise en contact des cellules d'un échantillon biologique susceptible de contenir de tels îlots et/ou cellules avec une anticorps mono- ou polyclonal spécifique de la protéine de SEQ ID No:2, une deuxième étape de mise en évidence par tout moyen approprié des cellules marquées par l'anticorps et une troisième étape d'isolement par tout moyen approprié des cellules marquées.

31°) Méthode d'analyse de la différenciation de cellules souches en cellules d'îlot pancréatique ou en cellules bêta, comprenant une étape de mise en contact des cellules d'un échantillon biologique susceptible de contenir lesdites cellules souches en cours de différenciation avec un anticorps mono- ou polyclonal spécifique de la protéine de SEQ ID No:2, une deuxième étape de mise en évidence par tout

moyen approprié des cellules marquées par l'anticorps et une troisième étape de visualisation par tout moyen approprié des cellules marquées.

32°) Méthode selon la revendication 31 comprenant en outre une étape supplémentaire d'isolement par tout moyen approprié des cellules marquées.

33°) Méthode de criblage d'un composé chimique ou biochimique pouvant interagir *in vitro* ou *in vivo* directement ou indirectement avec le polynucléotide selon l'une quelconque des revendications 8 ou 11, caractérisée en ce qu'elle comprend une première étape de mise en contact d'un composé chimique ou biochimique candidat avec un polynucléotide selon l'une quelconque des revendications 8 ou 11 ou une cellule selon la revendication 24 ou un organisme non-humain transgénique selon la revendication 25, ou une puce à ADN selon la revendication 20, et une deuxième étape de détection du complexe formé entre le composé chimique ou biochimique candidat et le polynucléotide ou la cellule ou l'organisme non-humain transgénique ou la puce à ADN.

34°) Méthode de criblage d'un composé chimique ou biochimique pouvant moduler *in vitro* ou *in vivo* directement ou indirectement l'expression du polynucléotide selon l'une quelconque des revendications 8 ou 11, caractérisée en ce qu'elle comprend une première étape de mise en contact d'un composé chimique ou biochimique candidat avec un polynucléotide selon l'une quelconque des revendications 8 ou 11 ou une cellule selon la revendication 24 ou un organisme non-humain transgénique selon la revendication 25 ou une puce à ADN selon la revendication 20, et une deuxième étape de mesure par tout moyen approprié de l'expression du polynucléotide selon l'une quelconque des revendications 8 ou 11.

35°) Méthode de criblage d'un composé chimique ou biochimique potentiellement utilisable pour le traitement du diabète et de l'hyperinsulinisme, caractérisée en ce qu'elle comprend une première étape de mise en contact d'un composé chimique ou biochimique candidat avec une protéine ou un fragment de protéine codé par un polynucléotide selon la revendication 8 ou la revendication 11, ou choisi parmi les séquences SEQ ID NO:7, SEQ ID N0:8, SEQ ID N0:9 et SEQ ID N0:10 ou une cellule selon la revendication 24 ou un organisme non-humain transgénique selon la revendication 25, et une deuxième étape de détection du complexe formé entre le composé chimique ou biochimique candidat et la protéine ou

la cellule ou l'organisme transgénique.

36°) Médicament comprenant un produit choisi parmi les polynucléotides selon l'une quelconque des revendications 8, 11 ou 12, les protéines ou fragments de protéine codés par un polynucléotide selon la revendication 8 ou la revendication 11, les polypeptides de séquences SEQ ID N0:7, SEQ ID N0:8, SEQ ID N0:9 et SEQ ID N0:10, les anticorps spécifiques de la protéine de SEQ ID No:2, les vecteurs selon la revendication 23 et les cellules modifiées selon la revendication 24.

37°) Utilisation d'un produit choisi parmi : les polynucléotides selon l'une quelconque des revendications 8, 11 ou 12, les protéines ou fragments de protéine codés par un polynucléotide selon la revendication 8 ou la revendication 11, les polypeptides de séquences SEQ ID NO:7, SEQ ID N0:8, SEQ ID N0:9 et SEQ ID N0:10, les anticorps spécifiques de la protéine de SEQ ID No:2, les vecteurs selon la revendication 23 et les cellules modifiées selon la revendication 24, pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention et/ou au traitement du diabète, particulièrement celui associé à la présence d'au moins une mutation du gène correspondant à la SEQ ID NO:1, et/ou à une expression anormale de la protéine correspondant à la SEQ ID NO:2, ou destiné à la prévention et/ou au traitement des hyperinsulinismes lorsque l'on observe une expression, une maturation ou une sécrétion anormale du gène de l'insuline ou destiné à réguler la maturation et/ou la sécrétion de l'insuline dans les cellules bêta ou dans des cellules modifiées en vue d'une sécrétion d'insuline, ou destiné à réguler les phénomènes d'apoptose des cellules bêta.

38°) Utilisation d'un produit choisi parmi : les polynucléotides selon l'une quelconque des revendications 8, 11 ou 12, les protéines ou fragments de protéine codés par un polynucléotide selon la revendication 8 ou la revendication 11, les polypeptides de séquences SEQ ID NO:7, SEQ ID N0:8, SEQ ID N0:9 et SEQ ID N0:10, les anticorps spécifiques de la protéine de SEQ ID No:2, pour déterminer une variabilité allélique, une mutation, une délétion, une perte d'hétérozygotie ou toute anomalie du gène codant pour ladite protéine.